

| | |
|--|--|
| <p>DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's</p> | <p>Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten</p> |
|--|--|

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Mirtazapine ratiopharm 15 mg, filmomhulde tabletten
Mirtazapine ratiopharm 30 mg, filmomhulde tabletten
Mirtazapine ratiopharm 45 mg, filmomhulde tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat respectievelijk 15 mg, 30 mg en 45 mg mirtazapine (als hemihydraat).

Voor hulpstoffen zie rubriek **6.1**

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten.

15 mg: ovaalvormige, licht biconvexe, bruingele filmomhulde tabletten met aan één zijde een breukgleuf

30 mg: ovaalvormige, biconvexe, bruinoranje filmomhulde tabletten

45 mg: ovaalvormige, biconvexe, witte filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Episode van een depressie in engere zin, in het bijzonder die met vitale kenmerken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

De tabletten dienen in zijn geheel zonder te kauwen met een voldoende hoeveelheid vloeistof te worden ingenomen.

Volwassenen:

De begindosering bedraagt 15 mg of 30 mg per dag, bij voorkeur 's avonds in te nemen.
De onderhoudsdosering ligt gewoonlijk tussen 15 en 45 mg per dag.

Ouderen:

Het doseringsadvies is gelijk aan dat van volwassenen.

Veranderingen, vooral dosisverhogingen dienen voorzichtig en onder nauwkeurige controle plaats te vinden.

| | |
|--|--|
| <p>DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's</p> | <p>Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten</p> |
|--|--|

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Mirtazapine ratiopharm dient niet gebruikt te worden bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.4).

Verminderde nier- of leverfunctie:

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn bij patiënten met een verminderde nier- of leverwerking. Men dient hiermee rekening te houden wanneer mirtazapine bij deze patiënten wordt voorgeschreven of wanneer de klinische reactie wordt beoordeeld.

Aangezien de eliminatiehalfwaardetijd van mirtazapine tabletten 20 - 40 uur is, kunnen mirtazapine tabletten éénmaal per dag worden ingenomen.

Mirtazapine dient bij voorkeur éénmaal daags te worden ingenomen vlak voor het naar bed gaan. De dagdosis van mirtazapine kan ook over de dag verdeeld in 2 doses ('s morgens en 's avonds) worden gegeven.

De grootste dosis dient 's avonds te worden ingenomen.

Het antidepressieve effect van mirtazapine wordt meestal na 1 tot 2 weken gebruik duidelijk. Behandeling met een adequate dosering dient binnen 2 tot 4 weken tot voldoende respons te leiden. Bij onvoldoende respons kan de dosering worden verhoogd tot de maximale dosering. Nadat een optimaal klinisch effect is verkregen en de patiënt volledig symptomenvrij is, dient de behandeling gedurende 4 tot 6 maanden te worden voortgezet voordat een geleidelijke vermindering kan worden overwogen. Indien binnen 2 tot 4 weken behandeling met de maximale dosering geen klinische respons wordt waargenomen, dient de behandeling geleidelijk te worden gestaakt.

Geleidelijke vermindering van de dosering is noodzakelijk om ontweningsverschijnselen te voorkomen.

(* **alleen voor 45 mg tablet**

Mirtazapine tabletten zijn beschikbaar in drie sterktes, 15 mg, 30 mg en 45 mg om nauwkeurige dosering te vergemakkelijken.)

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor mirtazapine of één van de hulpstoffen.

4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Gebruik bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar:

Mirtazapine ratiopharm dient niet te worden gebruikt bij de behandeling van kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar. In klinische studies werden suïcidaal gedrag (zelfmoordpogingen en zelfmoordgedachten) en vijandigheid (voornamelijk agressie,

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

oppositieel gedrag en woede) vaker waargenomen bij kinderen en adolescenten die behandeld werden met antidepressiva dan bij degenen die behandeld werden met placebo. Indien, op grond van een klinische noodzaak, een besluit wordt genomen om te behandelen, dan dient de patiënt zorgvuldig gecontroleerd te worden op het optreden van suïcidale symptomen. Daarnaast ontbreken lange-termijn veiligheidsgegevens bij kinderen en adolescenten over groei, maturatie en cognitieve en gedragsontwikkeling.

Suïcide/suïcidale gedachten of verergering van de aandoening

Depressie wordt geassocieerd met een verhoogd risico op suïcidale gedachten, zelfverwonding en suïcide (aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen). Dit risico blijft bestaan tot een significante remissie optreedt. Omdat het mogelijk is dat gedurende de eerste paar weken of langer geen verbetering optreedt, moeten patiënten zeer goed gevolgd worden tot een dergelijke verbetering wel optreedt. Het is algemene klinische ervaring dat het risico op suïcide in de vroege stadia van het herstel kan toenemen.

Van patiënten met een voorgeschiedenis van aan suïcide gerelateerde gebeurtenissen, of patiënten die voorafgaand aan het begin van de behandeling een significante mate van suïcidale ideeën vertonen, is bekend dat ze een groter risico lopen op het ontwikkelen van suïcidale gedachten of suïcidepogingen en deze patiënten moeten tijdens de behandeling zeer goed gevolgd worden. Een meta-analyse van placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar antidepressiva bij volwassen patiënten met psychiatrische stoornissen toonde een toegenomen risico op suïcidaal gedrag bij het gebruik van antidepressiva aan vergeleken met placebo bij patiënten jonger dan 25 jaar oud.

Patiënten, in het bijzonder hoog-risico patiënten, dienen nauwkeurig gevolgd te worden tijdens behandeling met deze geneesmiddelen, in het bijzonder in het begin van de behandeling en na dosisaanpassingen. Patiënten (en zorgverleners van patiënten) moeten op de hoogte worden gebracht van de noodzaak om te letten op elke klinische verergering, suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten en ongewone gedragsveranderingen en de noodzaak om onmiddellijk medisch advies in te winnen als deze symptomen zich voordoen.

Beenmergdepressie, welke zich gewoonlijk manifesteert als granulocytopenie of agranulocytose, is gemeld bij gebruikers van mirtazapine. Gewoonlijk treedt dit na 4-6 weken behandeling op en de symptomen verdwijnen gewoonlijk na staken van de behandeling.

Reversibele agranulocytose is sporadisch gemeld bij klinische studies met mirtazapine. De behandelende arts dient daarom alert te zijn op het optreden van verschijnselen die op een infectie wijzen, zoals koorts, keelpijn en stomatitis.

| | |
|--|--|
| <p>DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's</p> | <p>Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten</p> |
|--|--|

Bij het optreden hiervan moet de behandeling worden gestaakt en dient het bloedbeeld te worden gecontroleerd.

Het geneesmiddel dient met voorzichtigheid te worden gebruikt en nauwkeurige controle dient te worden uitgevoerd bij patiënten met:

- epilepsie en organisch hersensyndroom: alhoewel uit klinische ervaring is gebleken dat zelden epileptische aanvallen optreden gedurende een mirtazapinebehandeling
- lever- of nierinsufficiëntie
- hartaandoeningen, zoals geleidingsstoornissen, angina pectoris of recent myocardinfarct, waarbij de normale voorzorgsmaatregelen en voorzichtigheid nodig zijn indien gelijktijdig andere geneesmiddelen worden gebruikt
- hypotensie.

Zoals ook geldt voor andere antidepressiva is voorzichtigheid bovendien geboden bij patiënten met de volgende aandoeningen:

- mictiestoornissen bijvoorbeeld prostaathyperplasie (alhoewel mirtazapine slechts een geringe anticholinerge werking heeft)
- acuut-nauwkamerhoekglaucoom en verhoogde intra-oculaire druk (de kans op stoornissen gedurende mirtazapinebehandeling is gering vanwege het geringe anticholinergisch effect van mirtazapine)
- diabetes mellitus.

De behandeling dient te worden gestaakt bij het optreden van geelzucht.

Zoals ook met andere antidepressiva moet voorts rekening worden gehouden met het volgende:

- een verergering van psychotische symptomen kan optreden wanneer antidepressiva worden toegepast bij patiënten met schizofrenie of andere psychotische stoornissen. Paranoïde gedachten kunnen ook worden geïntensiveerd.
- wanneer de depressieve fase van een manisch-depressieve psychose wordt behandeld met antidepressiva, kan deze overgaan in de manische fase
- vanwege de kans op suïcide, vooral in het begin van de behandeling, moet slechts een beperkt aantal Mirtazapine ratiopharm tabletten aan de patiënt worden meegegeven
- hoewel antidepressiva niet verslavend zijn, kan abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening misselijkheid, hoofdpijn, malaise, angst en agitatie veroorzaken
- oudere patiënten zijn vaak gevoeliger vooral voor de bijwerkingen van antidepressiva. Gedurende klinisch onderzoek met mirtazapine zijn bijwerkingen bij oudere patiënten niet vaker waargenomen dan bij andere leeftijdsgroepen. Maar er is nog slechts beperkte ervaring.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

- reacties van mirtazapine in combinatie met andere SSRI's zijn gemeld in rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Farmacodynamische interacties

- Mirtazapine dient niet gelijktijdig met MAO-remmers te worden toegediend of binnen 2 weken na het staken van de behandeling met MAO-remmers
- Mirtazapine kan de sederende werking van benzodiazepinen en andere sedativa versterken. Voorzichtigheid is geboden wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig met mirtazapine worden voorgeschreven.
- Mirtazapine kan de dempende werking van alcohol op het centraal zenuwstelsel versterken. Aan patiënten moet daarom worden geadviseerd het gebruik van alcoholhoudende dranken te vermijden.
- Indien andere serotonerge geneesmiddelen (bijv. SSRI's) gelijktijdig met mirtazapine worden gebruikt, bestaat er een kans op interactie welke kan leiden tot de ontwikkeling van het serotoninesyndroom
Uit post-marketing gegevens blijkt dat het serotoninesyndroom zeer zelden optreedt bij patiënten die zijn behandeld met alleen mirtazapine of in combinatie met SSRI's. Indien de combinatie therapeutisch noodzakelijk wordt geacht, dienen doseringswijzigingen voorzichtig te worden uitgevoerd en dient voldoende nauwkeurige controle te worden gehandhaafd op symptomen van een beginnende serotonerge overstimulatie.
- Er zijn geen relevante klinische effecten of veranderingen in de farmacokinetiek waargenomen bij patiënten die gelijktijdig mirtazapine en lithium gebruiken.

Farmacokinetische interacties

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd door CYP2D6 en CYP3A4 en in mindere mate door CYP1A2.

Een interactiestudie in gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat paroxetine, een CYP2D6-remmer, geen invloed heeft op de farmacokinetiek van mirtazapine in steady-state.

Gelijktijdige toediening van de sterke CYP3A4 – remmer ketaconazol verhoogde de maximale plasmaspiegels en de AUC van mirtazapine respectievelijk met ongeveer 40% en 50%. Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van mirtazapine met

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

sterke CYP3A4-remmers zoals HIV-proteaseremmers, azool-bevattende antischimmelmiddelen, erytromycine en nefazodon.

Carbamazepine, dat CYP3A4 stimuleert, verhoogde de klaring van mirtazapine tweemaal, hetgeen leidt tot een verlaging van de plasmaspiegels van mirtazapine met 45-60%.

Wanneer carbamazepine of een andere stimuleerder van het metabolisme in de lever, zoals rifampicine of fenytoïne, aan de mirtazapine therapie wordt toegevoegd, kan het nodig zijn de mirtazapine dosering te verhogen.

Indien het gebruik van zo'n middel wordt beëindigd, kan het nodig zijn de mirtazapine dosering te verlagen.

Bij gelijktijdige toediening met cimetidine kan de biologische beschikbaarheid van mirtazapine met meer dan 50% worden verhoogd. De mirtazapine dosering zal bij het begin van de gelijktijdige toediening van cimetidine moeten worden verlaagd en bij beëindiging van de behandeling met cimetidine worden verhoogd.

Bij *in vivo* interactiestudies met mirtazapine zijn geen effecten waargenomen op de farmacokinetiek van risperidon, paroxetine (CYP2D6-substraat), carbamazepine (CYP3A4-substraat), amitriptyline en cimetidine.

Mirtazapine in een dosering van 30 mg eenmaal per dag veroorzaakte een geringe maar statistisch significante toename van de INR-waarde bij patiënten die met warfarine werden behandeld. Terwijl bij een hogere dosering van mirtazapine een meer uitgesproken effect niet kan worden uitgesloten.

Bij gelijktijdig gebruik van warfarine en mirtazapine wordt controle van de INR-waarde aanbevolen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Er bestaan onvoldoende gegevens over het gebruik van mirtazapine bij zwangere vrouwen. Dierstudies tonen geen teratogene effecten of toxicologische effecten op de reproductie van klinische betekenis aan (zie 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek). Het potentiële risico bij de mens is niet bekend. Mirtazapine dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap tenzij absoluut noodzakelijk is, en na een zorgvuldige klinische afweging van de voordelen ten opzichte van de potentiële risico's.

Epidemiologische data hebben laten zien dat het gebruik van SSRIs tijdens de zwangerschap, met name in een laat stadium van de zwangerschap, het risico op persistente polmonaire hypertensie kunnen verhogen bij pasgeborenen (PPHN). Hoewel er geen studies zijn gedaan naar het verband tussen mirtazapine-behandeling en

| | |
|--|--|
| <p>DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's</p> | <p>Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten</p> |
|--|--|

PPHN, kan dit potentiëel risico niet worden uitgesloten in ogenschouw nemend de verwante werkingsmechanismen (verhoging van de serotonine concentraties).

Alhoewel uit dierstudies blijkt dat mirtazapine slechts in geringe mate wordt uitgescheiden in de moedermelk, wordt het gebruik van mirtazapine tijdens de periode van borstvoeding ontraden. Gegevens bij de mens zijn niet aanwezig.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Mirtazapine heeft een matig negatieve invloed op het concentratie- en reactievermogen vooral bij het begin van de behandeling.

Dit dient te worden overwogen voordat handelingen worden verricht die speciale oplettendheid en aandacht vereisen zoals het besturen van motorvoertuigen of het bedienen van gevaarlijke machines.

4.8 Bijwerkingen

Depressieve patiënten vertonen een aantal symptomen die samen hangen met de ziekte zelf. Het is daarom soms moeilijk te bepalen welke symptomen voortkomen uit de ziekte zelf en welke een gevolg zijn van de behandeling met mirtazapine.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): acute beenmergdepressie (eosinofilie, granulocytopenie, agranulocytose, aplastische anemie en trombocytopenie, zie ook rubriek 4.4 Speciale waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak (minder dan 10%, maar meer dan 1%): toename van de eetlust en gewichtstoename

Psychische stoornissen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): manie, verwarring, hallucinaties, angst*, slapeloosheid*, nachtmerries/hevige dromen, agitatie (*Angst en slapeloosheid, welke symptomen van depressie kunnen zijn, kunnen zich ontwikkelen en kunnen erger worden. Gedurende de behandeling met mirtazapine zijn ontwikkeling of verergering van angst en slapeloosheid zeer zelden gemeld).

Niet bekend: suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag.

Er zijn gevallen van suïcidale ideevorming en suïcidaal gedrag gemeld tijdens de behandeling met mirtazapine of vlak na het stoppen van de behandeling (zie rubriek 4.4).

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

Zenuwstelselaandoeningen

Vaak (minder dan 10%, maar meer dan 1%): slaperigheid (welke de oplettendheid kan verminderen), meestal optredend gedurende de eerste paar weken van de behandeling (NB vermindering van de dosering leidt in het algemeen niet tot minder sedatie, maar doet wel afbreuk aan de antidepressieve effectiviteit), duizeligheid, hoofdpijn

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): convulsies (toevallen), tremor, myoclonus, paresthesie, rusteloze benen

Hartaandoeningen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): (orthostatische) hypotensie, syncope

Maagdarmstelselaandoeningen

Soms (minder dan 1%, maar meer dan 0,1%): misselijkheid

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): droge mond, diarree

Lever- en galaandoeningen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): verhoging van de levertransaminasen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): exantheem

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zelden (minder dan 0,1%, maar meer dan 0,01%): arthralgie, myalgie

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak (minder dan 10%, maar meer dan 1%): algemeen of perifeer oedeem met als gevolg gewichtstoename, vermoeidheid

Soms (minder dan 1%, maar meer dan 0,1%): vermoeidheid

Hoewel mirtazapine geen afhankelijkheid veroorzaakt, laat post-marketing onderzoek zien dat het abrupt afbreken van de behandeling na langdurige toediening soms kan resulteren in onthoudingsverschijnselen. Het merendeel van de onthoudingsverschijnselen is mild en zelfbeperkend van aard. De volgende symptomen zijn in verband hiermee het meest gemeld: misselijkheid, angst en agitatie.

Zoals aanbevolen in rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening, dient de behandeling met mirtazapine geleidelijk te worden gestaakt.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

4.9 Overdosering

Recente ervaring met overdosering van alleen mirtazapine toont aan dat de verschijnselen gewoonlijk mild van aard zijn. Depressie van het centrale zenuwstelsel met desoriëntatie en verlengde sedatie, gepaard gaande met tachycardie en lichte hyper- of hypotensie, zijn waargenomen. Echter, er is een mogelijkheid op een ernstiger verloop (inclusief dodelijke afloop) bij doseringen die veel hoger zijn dan de therapeutische dosis, vooral in combinatie met andere geneesmiddelen. De behandeling bij overdosering bestaat uit toediening van absorberende kool, ondersteuning van vitale functies en symptomatische behandeling en, indien nodig, maagspoeling.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: antidepressiva.
ATC code: N 06 AX 11

Werkingsmechanisme.

Mirtazapine heeft een centraal antagonistische werking op presynaptische α_2 -receptoren, hetgeen de noradrenerge en serotonerge neurotransmissie bevordert.

De verhoogde serotonerge neurotransmissie is een gevolg van een selectieve activering van 5-HT₁-receptoren, aangezien 5-HT₂- en 5-HT₃-receptoren door mirtazapine worden geblokkeerd.

Beide enantiomeren van mirtazapine worden geacht bij te dragen aan de antidepressieve werking, de S(+)-enantiomeer via blokkade van α_2 - en 5-HT₂-receptoren en de R(-)-enantiomeer via blokkade van 5-HT₃-receptoren.

Mirtazapine is een histamine H₁-receptor-antagonist. Dit verklaart het sederend effect van het middel. De anticholinergische activiteit van mirtazapine is zeer gering en in therapeutische doseringen veroorzaakt het geen klinisch relevante cardiovasculaire effecten.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Na orale toediening van mirtazapine tabletten, wordt mirtazapine snel en goed geabsorbeerd (biologische beschikbaarheid ongeveer 50%).

De maximale plasmaspiegels worden na ongeveer 2 uur na toediening bereikt.

De farmacokinetiek van mirtazapine wordt niet beïnvloed door inname van voedsel.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

Distributie

De plasma-eiwit binding van mirtazapine bedraagt ongeveer 85%.
De steady-state concentratie wordt na 3-4 dagen bereikt, waarna geen verdere accumulatie van het middel optreedt.

Mirtazapine vertoont lineaire farmacokinetiek in het aanbevolen doseringstraject.

Metabolisme/eliminatie

De gemiddelde eliminatie halfwaardetijd varieert van 20-40 uur, soms zijn langere halfwaardetijden tot 65 uur waargenomen. Kortere halfwaardetijden zijn bij jonge mannen gemeld.

Mirtazapine wordt vrijwel volledig gemetaboliseerd en binnen enkele dagen uitgescheiden met de urine en faeces.

De voornaamste biotransformatieroutes zijn demethylering en oxidatie, gevolgd door conjugatie.

In vitro onderzoek met humane levermicrosomen laat zien dat de cytochroom P 450 enzymen CYP 2 D 6 en CYP 1 A 2 betrokken zijn bij de omzetting naar de 8-hydroxy-metaboliet van mirtazapine, terwijl CYP 3 A 4 als verantwoordelijk enzym wordt gezien voor de omzetting naar de N-demethyl- en N-oxide-metabolieten.

De demethyl-metaboliet is farmacologisch actief en blijkt een vergelijkbaar farmacokinetisch profiel te bezitten als mirtazapine zelf.

Speciale patiënten groepen

De klaring van mirtazapine kan verlaagd zijn als gevolg van nier- of leverinsufficiëntie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens laten geen speciale gevaren zien voor de mens gebaseerd op conventionele studies op het gebied van veiligheidsfarmacologie, herhaalde dosis toxiciteit, carcinogeniteit, genotoxiciteit of reproductie toxiciteit.

In chronische veiligheidsstudies bij ratten en honden zijn geen klinisch relevante effecten gemeld. Evenmin werden nadelige effecten op de vruchtbaarheid bij ratten en konijnen waargenomen.

Bij reproductie toxiciteitsstudies bij ratten en konijnen met hoge doseringen, die respectievelijk 20 en 17 maal zo hoog waren als de maximale dosering bij de mens in mg/m², werden geen teratogene effecten waargenomen.

Er was, echter, een toename in verlies na implantatie, afname van het geboortegewicht van de jongen en afname van de overleving van de jongen tijdens de eerste 3 dagen van de lactatie.

Mirtazapine was niet genotoxisch in een serie testen waarbij genmutaties, chromosoom- en DNA-schade zijn onderzocht.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

In carcinogeniteitsstudies bij ratten en muizen werden respectievelijk schildkliertumoren en levertumoren waargenomen. Het ontstaan hiervan wordt beschouwd als een soort-specifieke, niet-genotoxische respons, geassocieerd met een langdurige behandeling met een hoge dosis leverenzym-inducerende stoffen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten bevatten:
Tabletkern: lactosemonohydraat, cellulosepoeder (E460), natriumzetmeelglycolaat, voorverstijfseid maïszetmeel, watervrij colloïdaal siliciumdioxide (E551) en magnesiumstearaat (E572).

Tabletomhulling:

15 mg:

hydroxypropylmethylcellulose (E464)
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
talk (E553b)
macrogol 6000

30 mg:

hydroxylpropylmethylcellulose (E464)
titaandioxide (E171)
geel ijzeroxide (E172)
rood ijzeroxide (E172)
talk (E553b)
macrogol 6000

45 mg:

hydroxypropylmethylcellulose (E464)
titaandioxide (E171)
talk (E553b)
macrogol 6000.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

6.3 Houdbaarheid

Blisterverpakking
5 jaar

Flacon
2 jaar.
Houdbaarheid na eerste opening: 1 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Geen speciale bewaaromstandigheden.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Witte PVC/PVDC/Al blisterverpakking.

15 mg:

6, 10, 14, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1
filmomhulde tabletten

30 mg:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1
filmomhulde tabletten

45 mg:

6, 10, 14, 18, 20, 28, 30, 48, 50, 56, 60, 70, 90, 96, 100, 200, 250, 300, 500, 100x1
filmomhulde tabletten

HDPE-flacon

15 mg:

100 filmomhulde tabletten

30 mg:

100 filmomhulde tabletten

Niet alle verpakkingen worden in de handel gebracht. Verpakkingen van 200, 250, 300 en 500 mg zijn voor ziekenhuisgebruik.

6.6 Instructies voor gebruik en verwerking

Geen speciale gebruiksaanwijzingen.

| | |
|---|---|
| DEEL I B 1 : SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN 12 pagina's | Naam product: Mirtazapine ratiopharm 15 mg, 30 mg en 45 mg, filmomhulde tabletten |
|---|---|

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ratiopharm Nederland bv, Florapark 4, 2012HK Haarlem, Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder:

RVG 30721 - Mirtazapine ratiopharm 15 mg, filmomhulde tabletten

RVG 30722 - Mirtazapine ratiopharm 30 mg, filmomhulde tabletten

RVG 30723 - Mirtazapine ratiopharm 45 mg, filmomhulde tabletten

9. DATUM VAN GOEDKEURING/ VERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

21 OKT 2004

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE SAMENVATTING

Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 6.3 en 6.5 10 januari 2011